REVISIÓN

Administración precoz de la antibioterapia empírica en los pacientes atendidos con sospecha de sepsis en el servicio de urgencias: revisión sistemática

Marcelo R. Rodríguez[1,2], Ferran Llopis Roca[1,3], Rafael Rubio Díaz[1,4,5], Darío Eduardo García[1,6], Agustín Julián-Jiménez[1,4,5]

Objetivo. La atención de pacientes con sospecha de un proceso infeccioso en los servicios de urgencias hospitalarios (SUH) supone el 15%-35% de todas las atenciones en España y Latinoamérica. Esta revisión sistemática (RS) compara si la administración precoz de la antibioterapia (en < 3 horas desde que el paciente se recibe en el triaje) en pacientes adultos atendidos en los SUH por infección grave o sepsis, en comparación con la administración diferida (> 3-6 horas), es más eficaz y segura y mejora la evolución clínica al disminuir la progresión a *shock* séptico (SS) y la mortalidad a corto y largo plazo.

Método. Se realiza una RS siguiendo la normativa PRISMA en las bases de datos de PubMed, Web of Sciencie, EMBASE, Lilacs, Cochrane, Epistemonikos, Tripdatabase y ClinicalTrials.gov desde desde 1 de enero de 2010 hasta el 31 de diciembre de 2023 sin restricción de idiomas y utilizando una combinación de términos MESH: "Antibiotic OR Antibiotic Treatment OR Antibiotic Therapy OR Early Antibiotic Treatment OR Early Antibiotic Therapy", "Infection OR Bacterial Infection OR Sepsis", "Emergencies OR Emergency OR Emergency Department", "Timing", "Early" y "Adults". Se incluyeron estudios de cohortes observacionales. Para valorar la calidad del método empleado y el riesgo de sesgos de los artículos incluidos se utilizó la *Newcastle-Ottawa Scale* (NOS). No se incluyeron estudios de casos y controles, revisiones narrativas y otros tipos de artículos. No se realizaron técnicas de metanálisis, pero los resultados se compararon narrativamente. El protocolo de la RS se registró en PROSPERO (CRD42024520687).

Resultados. Se identificaron 1.528 artículos de los cuales se analizaron finalmente 7, que incluyen 118.349 pacientes, 74.141 de ellos (62,6%) con administración precoz de antibiótico (AB). Tres estudios fueron calificados de calidad alta, 3 moderada y 1 baja. En relación a los resultados de los estudios de calidad alta se encontró lo siguiente: 1) con la mortalidad hospitalaria y a corto plazo (30 días) en función del tiempo de administración del AB desde el triaje y la gravedad de la sepsis: el primer estudio de calidad alta publica una tendencia a aumentar la mortalidad cuando se administró el AB en > 6 horas desde el triaje en comparación con administración en < 1 hora (HR = 2,25; IC 95%: 0,91-5,59; p = 0,08); el segundo muestra una OR ajustada para mortalidad hospitalaria por cada hora de tiempo de administración del AB desde el triaje de 1,09 (IC 95%: 1,05-1,13; p = 0,024); 2) con la mortalidad a largo plazo el tercer estudio muestra como cada hora adicional hasta el inicio del AB se asocia con un aumento del 10% (IC 95%: 5-14; p < 0,001) de probabilidad de morir a los 360 días. Finalmente, un estudio de calidad baja muestra como el tiempo (en horas) hasta la primera administración del AB obtiene una OR de 1,03 (IC 95%: 1,02-1,04; p < 0,001) para la progresión al SS.

Conclusiones. En los casos de infección grave (sepsis o sepsis grave) sin cumplir criterios de SS, se puede recomendar la administración precoz de la terapia antimicrobiana preferiblemente en las tres primeras horas (en realidad lo antes posible, en cuanto se pueda confirmar o se mantenga la sospecha sin encontrar otro diagnóstico distinto), ya que se ha confirmado la tendencia a aumentar la mortalidad a corto y a largo plazo y una mayor probabilidad de evolucionar a SS cuando se demora la administración del AB cada hora.

Palabras clave: Servicios de Urgencias. Infección bacteriana. Sepsis. Antibioterapia.

Early empirical antibiotherapy in patients attended for suspected sepsis in emergency departments: a systematic review

Background and objective. Patients with suspected infections account for 15% to 35% of hospital emergency department (ED) caseloads in Spain and Latin America. The main objective of this systematic review was to compare evidence supporting the safety and efficacy of early (< 3 hours after triage) *vs* deferred (≥ 3-6 hours) antibiotic therapy prescribed in EDs for adults with serious infections or sepsis. Efficacy and improved clinical course were defined by reduced progression to septic shock and short- and long-term mortality.

Methods. The review was guided by the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses (PRISMA). PubMed, the Web of Sciencie, EMBASE, Lilacs, Cochrane, Epistemonikos, Tripdatabase, and ClinicalTrials.gov were searched for the period from January 1, 2010, to December 31, 2023. No language restrictions were set. We used the following Medical English Subject Headings and strings: "Antibiotic OR Antibiotic Treatment OR Antibiotic

Filiación de los autores:
[1]GT-LATINFURG: Grupo de Trabajo Latinoamericano para la mejora de la atención del paciente con infección en Urgencias (Federación Latinoamericana de Medicina de Emergencias-Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias).
[2]Servicio de Emergencias, Hospital Austral, Buenos Aires, Argentina.
[3]Servicio de Urgencias, Hospital Universitari de Bellvitge, Barcelona, España.
[4]Servicio de Urgencias, Complejo Hospitalario Universitario de Toledo, Toledo, España.
[5]Instituto de Investigación Sanitaria de Castilla La Mancha (IDISCAM)
[6]Hospital de Alta Complejidad El Cruce, Florencio Varela, Buenos Aires, Argentina.

Contribución de los autores:
Todos los autores han confirmado su autoría en el documento de responsabilidades del autor, acuerdo de publicación y cesión de derechos a EMERGENCIAS.

Autor para correspondencia:
Agustín Julián-Jiménez.
Servicio de Urgencias.
Coordinador de Docencia, Formación, Investigación y Biblioteca.
Complejo Hospitalario Universitario de Toledo.
Avda. Río Guadiana s/n.
45071 Toledo, España

Correo electrónico:
agustinj@sescam.jccm.es

Información del artículo:
Recibido: 23-5-2024
Aceptado: 25-6-2024
Online: 17-9-2024

Editor responsable:
Pere Llorens Soriano

DOI:
10.55633/s3me/092.2024

SHOUT
SHARE
IT

Therapy OR Early Antibiotic Treatment OR Early Antibiotic Therapy," "Infection OR Bacterial Infection OR Sepsis," "Emergencies OR Emergency OR Emergency Department," "Timing," "Early," and "Adults." Observational cohort studies were included. To evaluate quality of research design and risk of bias, we applied the Newcastle-Ottawa Scale. Case-control studies, narrative reviews and other types of articles were excluded. We completed a narrative review of the findings and did not undertake meta-analysis. The review was registered in the PROSPERO database (CRD42024520687).

Results. The search yielded 1528 articles, of which 7 met the criteria for inclusion and analysis. The 7 studies comprised data for 118 349 patients, 74 141 of whom (62.6%) received early antibiotic treatment. Three studies were classified as high quality, 3 moderate, and 1 low. The 3 high-quality studies provided information on 2 aspects: 1) hospital and short-term mortality and 2) long-term mortality. One high-quality study showed a tendency for hospital and 30-day mortality to increase when antibiotics were administered more than 6 hours after triage *vs* within 1 hour of triage (hazard ratio, 2.25; 95% CI, 0.91-5.59; P = .08). Another reported an adjusted odds ratio of 1.09 (95% CI, 1.05-1.13; P = .024) for hospital mortality associated with each hour of therapeutic delay after triage. The third study reported that each additional hour of delay after triage was associated with a 10% increase (95% CI, 5%-14%; P < .001) in the probability of 360-day mortality. Finally, the single low-quality study reported that each hour of delay in treatment was associated with an odds ratio of 1.08 (95% CI, 1.02-1.04; P < .001) for increased risk of septic shock.

Conclusions. Early initiation of antibiotic therapy, preferably within 3 hours of triage, can be recommended in cases of serious infection (sepsis or serious sepsis that do not meet the criteria for septic shock). In fact, based on a tendency for higher short- and long-term mortality associated with delay and a higher probability of developing septic shock with each hour of delay, therapy should start as soon as possible if infection is confirmed or suspected in the absence of an alternative diagnosis.

Keywords: Emergency health services. Bacterial infections. Sepsis. Antibiotics.

DOI: 10.55633/s3me/092.2024

Introducción

La atención de pacientes con sospecha de un proceso infeccioso en los servicios de urgencias hospitalarios (SUH) ha aumentado significativamente en las dos últimas décadas, hasta suponer, al menos, el 15%-35% de todas las atenciones diarias en estas áreas asistenciales tanto en España como en Latinoamérica[1-3]. Asimismo, la gravedad de su presentación clínica y la mortalidad a corto plazo (intrahospitalaria y a 30 días) también han aumentado en los últimos años, sobre todo en los pacientes que cumplen criterios de sepsis, presentan comorbilidades, inmunodeprimidos, ancianos o con bacteriemia[4-6].

En este escenario, el SUH representa uno de los eslabones clave donde se establece la sospecha y el diagnóstico (detección del foco) y se inicia el tratamiento guiado por objetivos ("paquetes de medidas en el momento de reconocimiento"), lo que determinará la evolución y el pronóstico del paciente en función de la rapidez de estas actuaciones[4,6-12]. Hoy en día, además de la detección y control del foco, son cinco las medidas establecidas por las guías internacionales a realizar lo antes posible en el SUH: medir la concentración del lactato, obtener hemocultivos, administrar antibióticos (AB) adecuados de amplio espectro e iniciar la fluidoterapia y los vasopresores de forma precoz[4,6,9-11].

En la actualidad, en ausencia de ensayos clínicos aleatorizados que evalúen los beneficios de una terapia antimicrobiana precoz en los pacientes con sepsis en los SUH, la evidencia publicada en los últimos años ha resultado ser confusa[4,6,13-25] y existe una considerable controversia en relación a la ventana de tiempo, antes de 1, 3, 6 o más horas, en la que se recomienda administrar la antibioterapia empírica o dirigida en los SUH, según el grado de sospecha y la gravedad del cuadro clínico[4,6,13]. En este sentido, las guías internacionales y en concreto la *Surviving Sepsis Campaing* de 2021 (SSC-2021), recomienda su administración en menos de una hora[4], en adultos con posible, probable o un confirmado *shock* séptico (SS), así como en pacientes "con alta probabilidad de sepsis pero si *shock*". Pero, en aquellos donde la sepsis es posible, pero esta no está confirmada, la SSC-2021 recomienda "seguir investigando para intentar confirmar el diagnóstico y en las 3 horas posteriores decidir bien administrar antibióticos o seguir vigilando al paciente" (se trata de recomendaciones débiles con evidencia de muy baja calidad)[4].

En este contexto actual, parece razonable asumir que la administración precoz de la antibioterapia empírica, entendida como aquella que se realiza en menos de 3 horas desde la llegada del paciente al triaje del SUH, a los enfermos con un episodio de infección grave o sepsis conllevará un mejor pronóstico, menos complicaciones en la evolución y menor mortalidad[2,4,6,9]. Sin embargo, el acortar al máximo el tiempo de administración del antimicrobiano empírico de forma sistemática en todos los pacientes podría originar daños potenciales asociados[4,6,7,11]. Así, además de administrar AB innecesarios a pacientes sin infección bacteriana, estos daños incluyen una variedad de eventos adversos, como reacciones alérgicas o de hipersensibilidad, insuficiencia renal o hepática, trombocitopenia, infección por *Clostridioides difficile,* resistencia a los antimicrobianos y aumento de los costes, entre otros[4,6,13-17].

En base a todo lo dicho y ante la escasa evidencia científica específica que evalúe la conveniencia o no de

administrar antibioterapia precoz en los pacientes con sospecha de sepsis en los SUH, el objetivo principal de esta revisión sistemática (RS) es comparar si la administración precoz de antibioterapia empírica, en menos de 3 horas desde que el paciente se recibe en el triaje, en adultos atendidos en los SUH por infección grave o sepsis es más eficaz y segura y mejora la evolución clínica al disminuir la progresión a SS y la mortalidad a corto y largo plazo, en comparación con la administración diferida (más de 3-6 horas).

Método

Se realizó una RS con base en lo establecido por la lista declaración *Preferred Reporting Items for Sytematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA)[26]. El protocolo de la revisión ha sido registrado en PROSPERO (CRD42024520687).

Pregunta PICO

La pregunta de investigación que se formuló siguiendo las recomendaciones del formato PICO (Población/paciente, Intervención, Comparador y Outcomes/desenlaces) fue: "En pacientes adultos atendidos en el SUH con sospecha de presentar infección bacteriana-sepsis (P), ¿la administración precoz de la antibioterapia empírica (en menos de 3 horas desde la llegada al triaje del SUH) (I) en comparación con la no administración o una administración diferida (más de 3-6 horas) (C) es más segura y eficaz, de forma que puede mejorar la evolución clínica (al disminuir la progresión a SS), la mortalidad a corto y largo plazo, así como la aparición de complicaciones, o la reducción de la estancia hospitalaria y de ingreso en medicina intensiva (O)?

Estrategia de búsqueda y criterios de selección

Se realizó una búsqueda bibliográfica en las bases de datos de *PubMed, Web of Sciencie, EMBASE, Lilacs, Cochrane, Epistemonikos, Tripdatabase* y *ClinicalTrials.gov* dirigida a localizar artículos que evaluasen la eficacia de la antibioterapia precoz en los pacientes adultos con sepsis atendidos en los SUH.

La estrategia de búsqueda combinó los términos MeSH *(Antibiotic OR Antibiotic Treatment OR Antibiotic Therapy OR Early Antibiotic Treatment OR Early Antibiotic Therapy)* AND *(Infection OR Bacterial Infection OR Sepsis)* de forma inicial en todas las bases de datos sin restricciones de idioma desde 1 de enero de 2010 hasta el 31 de diciembre de 2023. En un segundo paso, se incluyeron los términos *(Emergencies OR Emergency OR Emergency Department)* y, en un tercero, los términos *(Adults)* AND *(Timing)* AND *(Early).* Las estrategias de búsquedas secundarias fueron: [*(Emergency OR Emergencies OR Emergency Department)* AND *(Antibiotic OR Antibiotic Treatment OR Antibiotic Therapy OR Early Antibiotic Treatment OR Early Antibiotic Therapy)* AND *(Infection OR Bacterial Infection OR Sepsis)*], así como [*(Emergency OR Emergencies OR Emergency Department)* AND *(Antibiotic OR Antibiotic Treatment OR Antibiotic Therapy)* AND *(Infection OR Bacterial Infection OR Sepsis)* AND *(Adults)* AND *(Early Timing)*].

Finalmente, en todas las secuencias de búsqueda se priorizó la inclusión de RS, RS-metanálisis, estudios clínicos aleatorizados (ECA) y estudios de cohortes.

La heterogeneidad de los estudios se evaluó de forma cualitativa.

Criterios de inclusión

– Pacientes mayores de 14 años atendidos en el SUH con la sospecha o confirmación de un proceso infeccioso originado en la comunidad con o sin criterios de sepsis tanto por la conferencia de Consenso de 2001 (Sepsis-2) con 2 o más criterios de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS), como por la Conferencia de Consenso de 2016 (Sepsis-3) con 2 o más criterios de *quick sepsis related organ failure assessment* (qSOFA)[2].

– La valoración clínica, la extracción de las muestras para la analítica, así como de los hemocultivos y otros estudios complementarios y microbiológicos se debe haber hecho en la primera atención del paciente en el ámbito del SUH.

– La indicación de la administración de la antibioterapia empírica precoz debe ser hecha en el SUH.

– Los estudios deben describir los grupos de pacientes con y sin intervención (administración de la antibioterapia "inmediata" en menos de una hora, "precoz" en menos de 3 horas o durante las 6 primeras horas desde la llegada al SUH), así como las variables demográficas, epidemiológicas y clínicas.

Criterios de exclusión

– Pacientes en edad pediátrica o pacientes mixtos (pediátricos y adultos).

– Pacientes atendidos o valorados en otros servicios y entornos (medicina intensiva-críticos, posquirúrgicos, hospitalización, atención primaria) o en un entorno distinto al SUH o en entornos mixtos (SUH más otros servicios).

– Pacientes con el diagnóstico de SS en la primera valoración del paciente en el SUH o pacientes mixtos (con sepsis y SS) según definiciones y criterios tanto de la Conferencia de Consenso Sepsis-2 como Sepsis-3[2].

– Posible origen nosocomial del proceso infeccioso.

– Artículos con baja potencia o muestra considerada limitada (escaso número de episodios de infección bacteriana/sepsis con administración precoz del antimicrobiano).

– Estudios de casos y controles, revisiones narrativas, informes de casos, editoriales, comentarios o puntos de vista, cartas al director, resúmenes de reuniones o congresos, así como presentaciones de carteles/pósters.

Extracción de datos y análisis de la calidad

La selección de los artículos se determinó utilizando las fases del método PRISMA[26]: 1) identificación, 2) cri-

bado, 3) elegibilidad (idoneidad) y 4) inclusión definitiva de artículos en la revisión.

De cada estudio incluido se extrajo la siguiente información: primer autor, año publicación, país, tamaño de la muestra, tipo y características de diseño del estudio, edad media (o mediana) en años, sexo (porcentaje de hombres/mujeres), tipo paciente/proceso/foco o fuente de infección, porcentaje de casos con administración de antibioterapia precoz, tiempo de inicio de la administración de la terapia antimicrobiana, desenlaces prioritarios analizados (mortalidad a corto plazo, intrahospitalaria y a 30 días, a largo plazo, a 12 meses, y evolución a SS) y otros desenlaces (como el tiempo de estancia hospitalaria, complicaciones, necesidad de ingreso en medicina intensiva o de reemplazo renal o ventilación mecánica, eventos adversos globales) y resultados obtenidos en relación con riesgos relativos (RR), *odss ratio* (OR) o *hazard ratio* (HR) con sus intervalos de confianza al 95% (IC 95%), cuando estos y el IC 95% estaban reflejados en los artículos originales, así como otras observaciones y conclusiones relevantes aportadas por los autores.

Todos estos datos se compararon por tablas, al no realizarse técnicas de síntesis en este artículo. En el caso de ausencia de ciertos datos relevantes analizados en alguno de los estudios, se intentó contactar con los autores para facilitar los datos no publicados o no accesibles. En estos casos, si se recibió respuesta y el dato, se incluyeron. Pero si no se consiguieron, se excluyó dicho estudio del análisis concreto para el que no se hubiera recuperado la información.

En la fase de elegibilidad cuatro revisores (MRR, FLR, RRD y AJJ) realizaron la lectura completa del texto de los artículos y los evaluaron de forma independiente y, posteriormente, se extrajeron los datos referidos anteriormente de cada artículo por parte de AJJ (siendo estos revisados y confirmados por otros dos autores). En caso de desacuerdo, se discutió con un quinto revisor (DEG) y se llegó a un consenso unánime.

Para valorar la calidad del método empleado y el riesgo de sesgos de los artículos incluidos se eligieron distintas herramientas según el tipo de artículo. Para estudios de cohortes se utilizó la *Newcastle-Ottawa Scale* (NOS)[27] (valorada individualmente por dos revisores y consensuando las decisiones). Los criterios para la evaluación cualitativa comprendieron tres ítems principales: selección de muestra, comparabilidad y exposición. Cada uno de estos ítems tenía preguntas con opciones y podía recibir 1 o 2 puntos (estrellas/*) si se cumplían los criterios. Los estudios con puntuaciones totales de 1-3, 4-6 y 7-9 se definieron como de baja calidad metodológica (alto riesgo de sesgos), media y alta calidad (bajo riesgo de sesgos), respectivamente[27]. En el caso de incluir alguna de las RS y metanálisis analizadas en la fase de elegibilidad se utilizó la herramienta AMSTAR 2 *(A MeaSurement Tool to Assess Systematic Reviews)*[28] para la evaluación del riesgo de sesgos y la calidad. No se realizó transformación de los datos ni se abordó el sesgo de publicación.

Finalmente, no se realizaron técnicas de metanálisis, debido a la heterogeneidad de los estudios y las definiciones, pero los resultados se compararon narrativamente y con las tablas.

Resultados

Selección de estudios

El diagrama de flujo de la búsqueda bibliográfica y selección definitiva de los artículos se muestra en la Figura 1, de acuerdo a las fases del método PRISMA[26]: 1) identificación, 2) cribado, 3) elegibilidad (idoneidad) y 4) inclusión definitiva de artículos. Se identificaron 1.528 artículos. Tras eliminar los duplicados y leer título y resumen de los restantes, se declararon elegibles 64 artículos de los que finalmente se incluyeron por unanimidad 7 estudios de cohortes no aleatorizados en esta RS[30-36]. Se descartaron 57 artículos: 1) seis por el tipo o diseño del estudio (revisiones narrativas, documentos de consenso o de expertos, otras causas)[2,4,6,11,24,25]; 2) cuatro RS por incluir estudios con mezcla de pacientes de los SUH y otros entornos o mezclar pacientes con sepsis y SS[7,14,22,29]; 3) seis por incluir, además de la administración del AB, otras medidas precoces evaluadas en conjunto ("paquetes de medidas")[19,23,38-41]; 4) trece porque el objetivo de estudio no responde a la pregunta PICO formulada en esta RS[21,42-53]; 5) cuatro por desarrollarse en entornos prehospitalarios[54-57]; 6) 20 por incluir pacientes con sepsis grave (SG) o SS desarrollándose en medicina intensiva[18,58-76]; y 7) cuatro por realizarse en hospitalización médica o quirúrgica[77-80].

Características de los estudios incluidos

En la Tabla 1 se muestran las características de los 7 estudios incluidos en esta revisión[30-36] que fueron publicados desde el 2013[30] hasta 2022[36] en dos idiomas, inglés y español. Tres se desarrollaron en EE.UU.[33,34,36], dos en países europeos (Países Bajos y Noruega)[32,35], uno en Irán[30] y uno en Australia[31].

En total se han incluido 118.349 pacientes con 74.141 (62,6%) se administró terapia antibiótica precoz (en menos de 3 horas). Las poblaciones fueron heterogéneas, ya que presentaron un porcentaje de administración precoz de los AB desde el 56%[36] hasta el 85%[32], dos fueron prospectivos frente a cinco retrospectivos, tres unicéntricos frente a cuatro multicéntricos, los pacientes cumplían criterios de sepsis (bien Sepsis-2 o Sepsis-3) sin tener ninguno diagnóstico de SS, pero sí distintas proporciones de pacientes calificados de SG o hipotensión que remonta con fluidoterapia inicial (Tabla 1). Todos los pacientes eran adultos con una edad media desde 53 (DE 19) años[36] hasta mediana de 74 (RIC 62-78)[31] años y la proporción de hombres varió desde el 42%[34,36] hasta el 56,5%[30].

En la Tabla 2 se muestra la evaluación de la calidad de los estudios de cohortes incluidos y de sus riesgos de sesgos según la escala NOS[27]: tres de ellos fueron calificados de calidad alta (bajo riesgo de sesgos)[31,33,34], 3 moderada[30,32,35] y uno baja[36] (alto riesgo de sesgos).

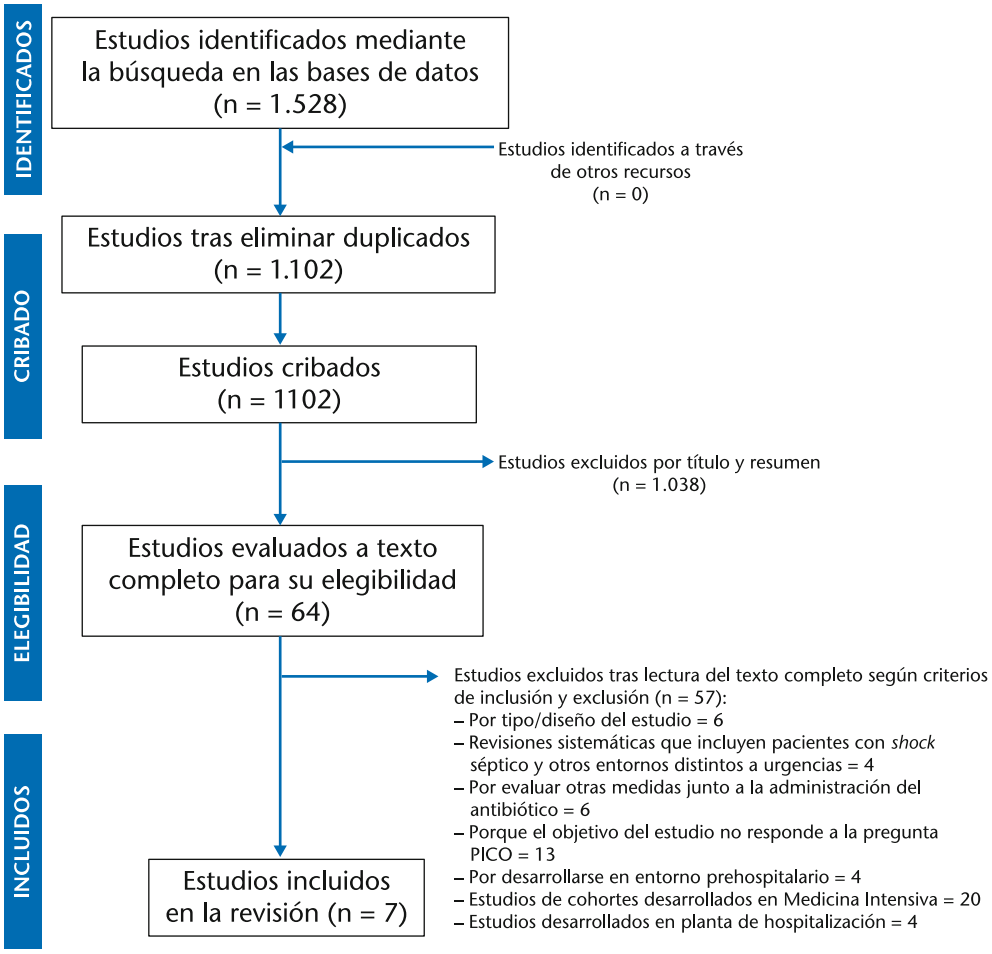
IDENTIFICADOS
Estudios identificados mediante la búsqueda en las bases de datos (n = 1.528)
Estudios identificados a través de otros recursos (n = 0)
CRIBADO
Estudios tras eliminar duplicados (n = 1.102)
Estudios cribados (n = 1102)
Estudios excluidos por título y resumen (n = 1.038)
ELEGIBILIDAD
Estudios evaluados a texto completo para su elegibilidad (n = 64)
Estudios excluidos tras lectura del texto completo según criterios de inclusión y exclusión (n = 57):
– Por tipo/diseño del estudio = 6
– Revisiones sistemáticas que incluyen pacientes con shock séptico y otros entornos distintos a urgencias = 4
– Por evaluar otras medidas junto a la administración del antibiótico = 6
– Porque el objetivo del estudio no responde a la pregunta PICO = 13
– Por desarrollarse en entorno prehospitalario = 4
– Estudios de cohortes desarrollados en Medicina Intensiva = 20
– Estudios desarrollados en planta de hospitalización = 4
INCLUIDOS
Estudios incluidos en la revisión (n = 7)

Figura 1. Diagrama de flujo del proceso de selección de los estudios (según PRISMA).

Desenlaces analizados y resultados relevantes obtenidos

La Tabla 1 muestra los resultados obtenidos de los desenlaces prioritarios o críticos: mortalidad hospitalaria y a corto plazo (30 días), mortalidad a largo plazo (12 meses) y progresión a SS. No se encontraron resultados para el resto de desenlaces planteados (tiempo de estancia hospitalaria, complicaciones, necesidad de ingreso en medicina intensiva o de reemplazo renal o ventilación mecánica, eventos adversos globales).

En relación con la mortalidad hospitalaria y a corto plazo (30 días)

En el estudio de Jalili *et al.*[30], se muestra como el tiempo de inicio precoz de la antibioterapia en pacientes con APACHE ≤ 10 no se relaciona con la mortalidad mientras que sí lo hace en pacientes con APACHE 11-20, y el inicio inmediato (≤ 1 hora) sí disminuye la mortalidad en pacientes con APACHE de 21 o más. Wisdom *et al.*[31] confirman una tendencia a aumentar la mortalidad cuando el AB se administra > 6 horas desde el triaje en comparación con administración en < 1 hora (HR = 2,25; IC 95%: 0,91-5,59). Por otro lado, de Groot *et al.*[32] no encuentran relación entre la reducción del tiempo de administración del AB con la mortalidad. En esta misma línea Husabø *et al.*[35] tampoco consiguen confirmar la asociación entre la administración de los AB entre la 1ª y la 3ª hora, pero sí muestran un aumento de la mortalidad cuando el AB se administró ≥ 4 horas. El estudio de Liu *et al.*[33], sí muestra que por cada hora de retraso en la administración del AB la mortalidad aumentó un 0,3% en pacientes con sepsis y 0,4% en las SG, con OR de 1,09 (IC 95%: 1,05-1,13; p = 0,014).

En relación con la mortalidad a largo plazo (365 días)

El estudio de Peltan *et al.*[34] muestra como cada hora adicional hasta el inicio del AB se asoció con un aumento del 10% (IC 95%: 5-14; p < 0,001) de probabilidad de morir a los 360 días. La mortalidad a 1 año fue mayor cuando los tiempos puerta-AB fueron > 3 horas frente a ≤ 3 horas, con OR ajustado de 1,27 (IC 95%: 1,13-1,43; p < 0,01).

En relación con la progresión a SS

Bisarya *et al.*[36] publicaron en el modelo logístico multivariado que el tiempo (en horas) hasta la primera administración del AB no mostró relación con la mortalidad hospitalaria una OR de 1,02 (IC 95%: 0,99-1,04;

Tabla 1. Características de los estudios incluidos en la revisión

Autor Año publicación País Referencia	Diseño del estudio y tamaño de la muestra	Edad (años) Sexo: hombres (%)	Tipo de: paciente/ proceso/ foco	Tiempo hasta inicio del antibiótico y % con inicio inmediato, precoz o retardado	Desenlaces analizados*	Resultados obtenidos	Comentarios/ Observaciones de los autores
Jalili *et al.* Iran 2013[30]	Observacional Prospectivo Unicéntrico N = 145	Media 60 (DE: 16) 56,5%	Pacientes con ≥ 2 criterios de SRIS con una concentración de PCT ≥ 2 ng/ml.	Media 104 minutos. 18% en < 1 h. 56% entre 1-2 h. 26% en > 2 h.	1) Mortalidad en función del tiempo de administración del AB desde el triaje y la gravedad de la sepsis según escala APACHE. Tiempo administración: En < 1 h. Entre 1-2 h. En > 2 h. Grupos según gravedad: APACHE ≤ 10. APACHE 11-20. APACHE ≥ 21.	Mortalidad: Si APACHE ≤ 10 0% si el AB se administró en < 1 h. 0% si el AB se administró en 1-2 h. 0% si el AB se administró en > 2 h. Si APACHE 11-20 0% si el AB se administró en < 1 h. 16% si el AB se administró en 1-2 h. 18% si el AB se administró en > 2 h. Si APACHE ≥ 21 50% si el AB se administró en < 1 h. 80% si el AB se administró en 1-2 h. 100% si el AB se administró en > 2 h.	Los pacientes tenían una media de 13,7 puntos en la escala APACHE II. La mortalidad intrahospitalaria fue del 21,4%. La estancia media en el hospital fue de 211,9 horas. El tiempo de inicio inmediato-precoz de la antibioterapia en pacientes con APACHE ≤ 10 no se relaciona con la mortalidad, mientras que el inicio precoz sí lo hace en pacientes con APACHE 11-20 y el inicio inmediato (menos de 90 minutos) disminuye la mortalidad en pacientes con APACHE de 21 o más.
Wisdom *et al.* Australia 2015[31]	Observacional Retrospectivo Unicéntrico N = 220	Mediana 74 (RIC 62-78) 52%	Pacientes con ≥ 2 criterios de SRIS (Sepsis-2).	Mediana 210 minutos (RIC: 102-396). 12,3% en ≤ 1 h. 32,7% entre 1-3 h. 27,7% entre 3-6 h. 27,2% en > 6 h.	1) Mortalidad en función del tiempo de administración del AB desde el triaje y la gravedad de la sepsis.	Mortalidad hospitalaria: En ≤ 1 h: HR = 1. Entre 1-3 h: HR = 1,69 (IC 95%: 0,73-3,92; p = 0,22). Entre 3-6 h: HR = 1,12 (IC 95%: 0,47-2,92; p = 0,72). En > 6 h: HR=1,75 (IC 95%: 0,75-5,09; p = 0,20). Tendencia a una mayor mortalidad cuando se administró el AB > 6 h desde el triaje en comparación con administración en < 1 h: HR = 2,25 (IC 95%:0,91-5,59; p = 0,08).	La mortalidad hospitalaria fue del 28,6%. La administración temprana de AB específicamente en pacientes con sepsis grave podría ser beneficiosa. Pero hay que tener en cuenta que el 24% de sepsis desarrollaron sepsis grave en las siguientes 48 horas. Se justifican estudios adicionales en el SUH para establecer el efecto de los AB retrasados en una cohorte de sepsis generalizada.
de Groot *et al.* Países bajos 2015[32]	Observacional Prospectivo Multicéntrico (3 SUH)	Media 62 (DE: 17) 56%	Pacientes con sospecha de infección y clasificación según sistema de triaje de Manchester: amarillo, naranja o rojo.	Mediana 129 minutos (RIC: 101-196). 85% en ≤ 3 h. 95% en ≤ 6 h.	1) Mortalidad a los 28 días en función del tiempo de administración del AB desde el triaje y la gravedad según el sistema PIRO.	Mortalidad a 28 días: En PIRO 1-7 Si AB se administró en ≤ 1 h: HR de 1. Si AB se administró en 1-3 h: HR de 2,55 (IC 95%: 0,36-18,25). Si AB se administró en > 3 h: HR de 5,31 (IC 95%: 0,43-68,16). En PIRO 8-14 Si AB se administró en ≤ 1 h: HR de 1. Si AB se administró en 1-3 h: HR de 1,25 (IC 95%: 0,62-2,31). Si AB se administró en > 3 h: HR de 0,86 (IC 95%: 0,28-2,63). En PIRO > 14 Si AB se administró en ≤ 1 h: HR de 1. Si AB se administró en 1-3 h: HR de 0,99 (IC 95%: 0,53-1,87). Si AB se administró en > 3 h: HR de 1,11 (IC 95%: 0,40-3,08).	La mortalidad a los 28 días fue del 10%. En pacientes con sepsis de leve a grave que recibieron AB en las 6 horas posteriores a la presentación en el SUH, no se encontró que una reducción en el tiempo hasta el tratamiento con AB estuviera asociado con una mejora en los resultados clínicos relevantes. No se encontró asociación entre el tiempo de tratamiento con AB y los días de supervivencia fuera del hospital o la mortalidad. Sólo en los grupos PIRO 1 a 7 se retrasó la administración de AB (> 3 horas) asociada con un aumento en los días de supervivencia fuera del hospital el día 28.

(Continuación)

Tabla 1. Características de los estudios incluidos en la revisión (continuación)

Autor Año publicación País Referencia	Diseño del estudio y tamaño de la muestra	Edad (años) Sexo: hombres (%)	Tipo de: paciente/ proceso/ foco	Tiempo hasta inicio del antibiótico y % con inicio inmediato, precoz o retardado	Desenlaces analizados*	Resultados obtenidos	Comentarios/ Observaciones de los autores
Liu *et al.* EE.UU. 2017[33]	Observacional Retrospectivo Multicéntrico (21 SUH)	Mediana 73 (RIC 60-83) 48%	Pacientes con ≥ 2 criterios de SRIS: sepsis y sepsis grave (Sepsis-2).	Mediana 126 minutos (RIC: 84-186) 138 minutos en pacientes con sepsis. 80% en ≤ 3 h.	1) Mortalidad en función del tiempo de administración del AB desde el triaje y la gravedad de la sepsis.	OR ajustada para mortalidad hospitalaria basada en cada hora de tiempo de administración del AB desde el triaje: 1,09 (IC 95%: 1,05-1,13; p = 0,024). En los casos de sepsis: OR de 1,09 (IC 95%: 1,00-1,19, p = 0,046). En los casos de sepsis grave: OR de 1,07 (IC 95%: 1,01-1,24, p = 0,014). El aumento de la mortalidad absoluta asociado con el retraso de una hora en la administración de AB fue del 0,3% (IC 95%: 0,01-0,6%; p = 0,04) para la sepsis y del 0,4% (IC 95%: 0,1-0,8%; p = 0,02) para sepsis grave.	La mortalidad intrahospitalaria fue del 3,9% en pacientes con sepsis y del 8,5% en sepsis grave. En una muestra con mucha potencia y multicéntrica de pacientes con sepsis en el SUH, los retrasos por hora en la administración de AB se asociaron con un aumento probabilidades de mortalidad hospitalaria, incluso entre pacientes que recibieron antibióticos dentro de las 6 primeras horas. Las probabilidades aumentaron tanto para sepsis como sepsis grave y las mayores probabilidades de mortalidad fueron en pacientes con *shock* séptico.
Peltan *et al.* EE.UU. 2019[34]	Observacional Retrospectivo Multicéntrico (4 SUH) N = 10.811	Media 61 (DE: 19) 42%	Pacientes con infección sospechada y criterios de Sepsis-3.	Mediana 166 minutos (RIC: 115-230). 57% en ≤ 3 h.	1) Determinar la relación entre el tiempo de administración del AB desde la llegada del paciente al triaje y la mortalidad intrahospitalaria, a 30, a 90 y a 360 días. Comparando según el tiempo administración desde la llegada al SUH: En < 1 hora, entre 1-2 horas, 2-3 horas, 3-4 horas, 4-5 horas, 5-6 horas y > 6 horas.	1) Cada hora adicional hasta el inicio del AB se asoció con un aumento del 10% (IC 95%: 5-14, p < 0,001) de probabilidad de morir a los 360 días. Esta asociación permaneció lineal cuando cada intervalo de 1 h de tiempo puerta-AB se comparó de forma independiente con el tiempo puerta-AB ≤ 1 h y fue similar para la mortalidad hospitalaria, a los 30 días y a los 90 días. 2) La mortalidad a 1 año fue mayor cuando los tiempos puerta-AB fueron > 3 h frente a ≤ 3 h con OR ajustado de 1,27 (IC 95%: 1,13-1,43, p < 0,01). Pero no cuando se administró > 1 h frente a ≤ 1 h con OR ajustado de 1,26 (IC 95%: 0,98-1,62, p > 0,05).	La mortalidad a los 360 días fue del 19%. Los retrasos en el tiempo de inicio de AB en el SUH se asocian con aumentos clínicamente importantes en la mortalidad por sepsis ajustada al riesgo a largo plazo (360 días). Además, la mortalidad se relaciona significativamente cuando comparamos los grupos donde el AB se administró en ≤ 3 horas con el grupo donde se hizo > 3 horas.
Husabø *et al.* Noruega 2020[35]	Observacional Retrospectivo Multicéntrico (24 SUH) N = 1.559	Media 67 (DE: 19) 51%	Pacientes con infección sospechada o confirmada y criterios de sepsis con ≥ 2 criterios de SRIS.	Media 106 minutos. 25% en ≤ 1 h. 55% en ≤ 2 h. 80% en ≤ 4 h.	1) Determinar la relación entre el tiempo de administración del AB desde la llegada del paciente al triaje y la mortalidad intrahospitalaria y a 30 días.	Los pacientes que recibieron AB dentro de 1 hora tuvieron una mortalidad por todas las causas observada a los 30 días del 13,6% (IC 95%:10,1-17,1), en el lapso de 2 a 3 horas después del ingreso del 5,9% (IC 95%: 2,8-9,1) y 4 horas o más después de su llegada 10,5% (IC 95%: 5,7-15,3).	Los pacientes que no habían sido clasificados dentro de los primeros 15 minutos tuvieron en promedio un retraso adicional de 54,7 minutos (IC 95%: 33,2-76,2) en la administración de AB. Los resultados no consiguen encontrar evidencia entre la administración de los AB entre la 1ª y la 3ª hora, pero sí muestra un aumento de la mortalidad en aquellos donde el AB se administró ≥ 4 horas.

(Continuación)

Tabla 1. Características de los estudios incluidos en la revisión (continuación)

Autor Año publicación País Referencia	Diseño del estudio y tamaño de la muestra	Edad (años) Sexo: hombres (%)	Tipo de: paciente/ proceso/ foco	Tiempo hasta inicio del antibiótico y % con inicio inmediato, precoz o retardado	Desenlaces analizados*	Resultados obtenidos	Comentarios/ Observaciones de los autores
Bisarya *et al.* EEUU 2022[36]	Observacional Retrospectivo Unicéntrico N = 74.114	Media 53 (DE 19) 42%	Pacientes con infección sospechada o confirmada sin *shock* a los que se administró la primera dosis de AB en las primeras 24 horas.	Mediana 100 minutos (RIC: 40-233). Y en los casos que progresaron a *shock* séptico Mediana 112 minutos (RIC: 48-228). 28% en ≤ 1 h. 45% en ≤ 2 h. 56% en ≤ 3 h. 100% 4-24 h.	1) Determinar la relación entre el tiempo transcurrido desde la presentación del paciente en el SUH hasta la administración de AB con la progresión a *shock* séptico en pacientes con sospecha de infección. 2) Determinar la relación del momento de la administración del AB y la mortalidad.	1) En el modelo logístico multivariado, el tiempo (en horas) hasta la primera administración antimicrobiana mostró una OR de 1,03 (IC 95%: 1,02-1,04; p < 0,001) para la progresión al *shock* séptico y de 1,02 (IC 95%: 0,99-1,04; p < 0,121); para la mortalidad hospitalaria.	El 7,4% de los pacientes evolucionaron a *shock* séptico desde los criterios de Sepsis-2 y el 5,5% con los de Sepsis-3. Cuando se ajustó según la gravedad de la enfermedad, cada hora de retraso hasta la administración antimicrobiana inicial se asoció con un aumento del 4,0% en la progresión al *shock* séptico por cada 1 h hasta 24 h desde el triaje. Los casos de *shock* séptico tuvieron un 10,7% de mortalidad frente a 0,6% en el resto de pacientes.

n: número; DE: desviación estándar de la media; RIC: rango intercuartil; IC 95%: intervalo de confianza al 95%; SUH: servicio de urgencias hospitalario; UCI: unidad de cuidados intensivos; H: hora; AB: antibiótico; EE.UU: Estados Unidos de América; SRIS: síndrome de respuesta inflamatoria sistémica; PCT: procalcitonina; Sepsis 2: criterios de la Conferencia de Consenso de 2001 (referencia 2); qSOFA: *quick Sepsis Related Organ Failure Assessment;* Sepsis-3: criterios de la Conferencia de Consenso de 2016 (referencia 2); APACHE II: *Acute Physiology and Chronic Health Assessment* II; PIRO: puntuación de predisposición, infección, respuesta e insuficiencia orgánica (PIRO): la puntuación PIRO de 1 a 7, de 8 a 14 y > 14 puntos, reflejaba gravedad de la enfermedad baja, intermedia y alta.
Desenlaces analizados*: mortalidad intrahospitalaria / a 30 días / a 3 meses / a 12 meses, tiempo de estancia hospitalaria, complicaciones y evolución a *shock* séptico, necesidad de ingreso en medicina intensiva o de reemplazo renal o ventilación mecánica, eventos aversos globales.

p < 0,121), pero sí con la progresión a SS, con OR de 1,03 (IC 95%: 1,02-1,04; p < 0,001). Además, cada hora de retraso hasta la administración antimicrobiana inicial se asoció con un aumento del 4,0% en la progresión a SS (los casos de SS tuvieron un 10,7% de mortalidad frente a 0,6% en el resto).

Discusión

Esta revisión sistemática ha evaluado si la administración precoz, en menos de 3 horas desde la llegada del paciente al SUH o triaje, de antibioterapia empírica o dirigida en pacientes adultos atendidos en los SUH por infección grave o sepsis es más eficaz y segura en comparación con la no administración o una administración diferida, más de 3-6 horas. Es decir, si mejora la mortalidad a corto (30 días) o (365 días) largo plazo y disminuye la progresión a SS. Además, de forma secundaria ha evaluado el RR acumulado de mortalidad por cada unidad de tiempo (una hora) de demora para realizar la administración de la terapia antibiótica de forma global y dependiendo de la gravedad clínica desde que el paciente es atendido por primera vez en el triaje[30-36]. Por otro lado, no ha valorado el resto de desenlaces planteados al no haberse encontrado resultados para estos.

En este sentido, distintas guías internacionales[4,6,11,81-83] y en concreto la *Surviving Sepsis Campaing* de 2021 (SSC-2021)[4], recomienda la administración de antimicrobianos en menos de una hora[4], en adultos con un posible, probable o confirmado SS, así como en pacientes "con alta probabilidad de sepsis pero si *shock*". Pero, en aquellos donde la sepsis solo es posible pero esta no está confirmada, la SSC-2021 recomienda "seguir investigando para intentar confirmar el diagnóstico y durante las 3 horas posteriores decidir bien administrar la terapia antibiótica o seguir vigilando al paciente", se trata de "recomendaciones débiles con evidencia de muy baja calidad o de mejores prácticas"[4]. Por su parte, otras, como las guías holandesas, no señalan una ventana de tiempo estricto o acotado (una hora), pero sí recomiendan iniciar la antibioterapia de inmediato en los casos de sepsis y SS, e indican que los SUH deben trabajar prioritariamente para reducir ese tiempo al menor tiempo posible[81].

En relación con la mortalidad hospitalaria y a corto plazo (30 días) en función del tiempo de administración del AB desde el triaje, varios artículos no encuentran una asociación significativa como en el caso de Groot *et al.*[32] o Bisarya *et al.*[36], o en al artículo de Husabø *et al.*[35] no lo encuentran entre la administración de los AB entre la 1ª y la 3ª hora, pero sí muestra un aumento de la mortalidad en aquellos donde el AB se administró ≥ 4 horas. Wisdom *et al.*[31] encontraron solo una tendencia a una mayor mortalidad cuando se administra el AB en > 6 horas desde el triaje en comparación con administración en < 1 hora. En esta misma línea, Jalili *et al.*[30] publican cómo el tiempo de inicio en ≤ 3 horas de la antibioterapia en pacientes con APACHE

Tabla 2. Calidad de los estudios incluidos con la valoración de la escala *Newcastle-Ottawa*

Estudio	Selección de la muestras o de las cohortes				Comparabilidad de cohortes sobre la base del diseño o análisis		Desenlace/Resultados			Puntuación total (riesgo de sesgo)
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	
Jalili *et al.*[30]	*	*	–	–	*	–	*	–	–	4 (medio)
Wisdom *et al.*[31]	*	*	*	–	*	*	*	*	–	7 (bajo)
De Groot *et al.*[32]	*	*	*	–	*	–	*	*	–	6 (medio)
Liu *et al.*[33]	*	*	*	–	*	*	*	*	–	7 (bajo)
Peltan *et al.*[34]	*	*	*	–	*	*	*	*	–	7 (bajo)
Husabø *et al.*[5]	*	*	–	–	*	–	*	–	–	4 (medio)
Bisarya *et al.*[36]	*	–	–	–	*	–	*	–	–	3 (alto)

NOS-E: Escala *Newcastle-Ottawa* para la valoración calidad de los estudios de cohortes incluidos en la revisión.
Disponible en: Wells G, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, *et al.* The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. URL: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford. asp

≤ 10 no se relaciona con la mortalidad, pero sí lo hace en pacientes con APACHE 11-20 y el inicio inmediato (≤ 1 hora) disminuye la mortalidad en pacientes con APACHE ≥ 21.

Por el contra, Liu *et al.*[33] confirman la relación entre el aumento de mortalidad, de forma que por cada hora de retraso en la administración del AB la mortalidad aumentó un 0,3% en pacientes con sepsis y un 0,4% en las SG, con una OR de 1,09 (IC 95%: 1,05-1,13). Este último artículo es el más relevante de los incluidos en esta RS por su potencia (12.122 sepsis y 18.210 SG), ser multicéntrico y su evaluación de alta calidad (bajo riesgo de sesgos).

En relación a la mortalidad a largo plazo en función del tiempo de administración del AB desde el triaje y la gravedad de la sepsis, el estudio de Peltan *et al.*[34] muestra cómo cada hora adicional hasta el inicio del AB se asoció con un aumento del 10% (IC 95%: 5-14; p < 0,001) de probabilidad de morir a los 360 días. La mortalidad a 1 año fue mayor cuando los tiempos puerta-AB fueron > 3 horas frente a ≤ 3 horas, con OR ajustado de 1,27 (IC 95%: 1,13-1,43).

Finalmente, Bisarya *et al.*[36] confirman la asociación entre la progresión a SS en pacientes con infección según el tiempo transcurrido desde la llegada del paciente al SUH hasta la administración del AB. Así, cada hora de retraso hasta la administración del AB se asoció con un aumento del 4% en la progresión al SS. En este sentido, debe considerarse que los casos de SS tuvieron un 10,7% de mortalidad frente a 0,6% en el resto de pacientes.

Con todo lo dicho y tras analizar los artículos incluidos en esta RS, en realidad existen resultados controvertidos que no permiten afirmar claramente que en los casos de infección grave, con sepsis o SG sin cumplir criterios de SS, se pueda recomendar de forma generalizada la administración de la terapia antimicrobiana dentro de las 3 primeras horas para todos los pacientes. Sin embargo, parecería lógico que se administrara lo antes posible, en cuanto se pudiera confirmar el diagnóstico de infección grave o se mantuviera la sospecha sin encontrar otro diagnóstico distinto durante la estancia del paciente en el SUH. En opinión de los autores, sería "una recomendación de buenas prácticas" alineada con lo dicho por las distintas guías internacionales[4,6,11,81]. Además, aunque hay dudas en relación con el beneficio de esta administración precoz para la mortalidad a corto plazo[30-36], sí se ha confirmado que cada hora de demora de la administración del AB en el SUH se relaciona con una mayor mortalidad al año[34] y con mayor probabilidad para los pacientes de evolucionar a un estadio de SS[36]. Pero, en cualquier caso, siempre se debe intentar confirmar el diagnóstico con todos los medios disponibles en el SUH[2,4,6,10,84], así como identificar y controlar el foco[10].

Así, los resultados encontrados y conclusiones permiten elaborar solo unas recomendaciones para adoptar medidas en la práctica clínica en este sentido[2,4,6,11,24,25]. Del mismo modo, refuerzan o corroboran los encontrados y publicados en otras áreas asistenciales, fundamentalmente desarrollados con pacientes ingresados en las unidades de cuidados intensivos[18,58-76].

Aunque se han publicado otras RS y metanálisis previos sobre la eficacia y necesidad de administrar antibioterapia en las primeras horas desde la sospecha o identificación del paciente con sepsis[7,14,22,29], ninguna RS ha evaluado sus resultados en pacientes exclusivos del SUH desde su llegada al mismo.

En esta RS la evidencia científica que reflejan sus siete estudios[30-36] es limitada. Además, en su interpretación se debe considerar la heterogeneidad de los estudios, poblaciones y definiciones de sepsis e infección grave empleadas, así como el no diferenciar entre posible administración de AB adecuado o no. Todo ello determinó que no se pudieran sintetizar los resultados con técnicas de metanálisis y se optara por la discusión narrativa. Así, debemos señalar la dificultad para generalizar la interpretación de las recomendaciones de esta RS. Sin embargo, los resultados se muestran coherentes con las recomendaciones internacionales de las sociedades científicas implicadas en la atención de estos pacientes con sepsis[2,4,6,11,24,25,81-83].

La principal limitación del proceso de elaboración de esta RS ha sido encontrar artículos que cumplieran los criterios de inclusión y, especialmente, que fueran exclusivos de pacientes adultos y solo atendidos en los SUH. De hecho, se encontraron muchos en la fase de cribado y de elegibilidad cuyo objetivo eran valorar la eficacia de la administración precoz de la antibioterapia, pero desarrollados en otros entornos asistenciales. Otra limitación

de esta RS es la falta de resultados para algunos desenlaces planteados, como el tiempo de estancia hospitalaria, aparición de complicaciones o eventos adversos, así como la necesidad de ingreso en medicina intensiva o de reemplazo renal o ventilación mecánica. Asimismo, el hecho de que el sesgo de publicación no haya sido contemplado supone otra limitación a tener en cuenta de esta RS. Por otro lado, no se encontraron problemas ni supusieron dificultades las distintas bases de datos, ni el idioma, se encontraron en inglés y español.

Por último, los autores quieren resaltar la necesidad e importancia de elaborar estudios desde los SUH con pacientes que acuden a ellos con distintos procesos infecciosos comunitarios (del tracto respiratorio, urinario, abdominal, de piel y partes blandas, y otros) que evalúen la eficacia y seguridad de la administración de los antimicrobianos adecuados junto con el resto de intervenciones que se deben realizar lo antes posible en los SUH[2,4,6,8,10,84]: 1) obtener muestras para el perfil de sepsis (con lactato y procalcitonina), 2) extraer hemocultivos, 3) administrar la terapia antibiótica adecuada y precoz, 4) fluidoterapia, 5) vasopresores de forma precoz, y 6) identificación y control del foco. Asimismo, es importante elaborar más estudios que valoren, en función de la administración precoz o no del AB, los desenlaces críticos discutidos en esta RS (mortalidad a corto y largo plazo junto la posible progresión a SS), pero también aquellos que analicen otros que pueden cambiar las decisiones a tomar en el SUH (tiempo estancia, ingreso en medicina intensiva, complicaciones o efectos adversos). Finalmente, debemos resaltar que, aunque no existe un consenso ni evidencia suficiente en relación al tiempo en el que se debe realizar la administración de la antibioterapia precoz y adecuada, la evaluación exhaustiva inmediata para determinar si existe un foco infeccioso susceptible de ser identificado y la confirmación del diagnóstico de sospecha de infección grave o sepsis debe incorporarse al denominado "paquete de medidas en el momento de reconocimiento" en los SUH[2,6,8,10].

Como conclusiones, en los casos de infección grave, con sepsis o SG sin cumplir criterios de SS, se puede recomendar la administración precoz de la terapia antimicrobiana, preferiblemente en las 3 primeras horas (en realidad lo antes posible, en cuanto se pueda confirmar o se mantenga la sospecha sin encontrar otro diagnóstico distinto), ya que se ha confirmado la tendencia a aumentar la mortalidad a corto plazo y un incremento de la mortalidad a largo plazo, así como una mayor probabilidad de evolucionar a SS cuando se demora la administración del AB cada hora (en la Tabla 3 se muestran las recomendaciones sobre el momento de la administración del AB en el SUH).

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflicto de interés en relación con el presente artículo.

Financiación: Los autores declaran la no existencia de financiación en relación con el presente artículo.

Responsabilidades éticas: Todos los autores han confirmado el mantenimiento de la confidencialidad y respeto de los derechos de los pacientes en el documento de responsabilidades del autor, acuerdo de publicación y cesión de derechos a EMERGENCIAS.

Tabla 3. Recomendaciones sobre el momento para la administración de la terapia antibiótica en los pacientes con infección grave y sepsis en los servicios de urgencias hospitalarios

Situación clínica	Sepsis confirmada	Sepsis probable	Sepsis posible
Shock presente	En la primera hora (lo antes posible)[1]	En la primera hora (lo antes posible)[1]	En la primera hora (lo antes posible)[1]
Sin criterios de *shock*	En las primeras 3 horas (lo antes posible intentando confirmar el diagnóstico)[2]	En las primeras 3 horas (lo antes posible intentando confirmar el diagnóstico)[2]	Preferiblemente en las primeras tres horas (confirmando el diagnóstico)[3]

[1]En la primera hora (lo antes posible): junto con el resto de medidas del "paquete de medidas tras el reconocimiento o triaje" que son obtener el perfil sepsis (lactato-procalcitonina), hemocultivos, fluidoterapia, vasopresores si indicados, identificación y control del foco.

[2]En los casos donde la sospecha de sepsis es probable tras la evaluación exhaustiva y no hay otra sospecha diagnóstica alternativa, el antibiótico debe administrarse siempre antes de las 3 primeras horas, salvo en los casos donde se sospecha una infección grave tal y como se ha definido previamente (referencias 2 y 4) en los que se recomienda administrar en la primera hora: cuando se sospecha la coexistencia de bacteriemia, gran comorbilidad (índice de Charlson ≥ 3), edades extremas de la vida (ancianos y neonatos), focos como meningitis, infecciones necrotizantes de piel y partes blandas, situaciones de inmunodepresión, neutropenia, trasplantados y otras situaciones.

[3]En los casos donde la sospecha de sepsis es solo una posibilidad tras la evaluación exhaustiva y no hay otra sospecha diagnóstica alternativa confirmada o sospechada razonablemente, antes de administrar el antibiótico debe intensificarse y buscarse de forma activa, con todos los medios disponibles en los servicios de urgencias, otros diagnósticos. Solo entonces, si no hay otro posible diagnóstico y la sepsis sigue siendo posible, se recomienda administrar la antibioterapia en las 3 primeras horas, para evitar una posible progresión a *shock* séptico, valorando la situación y características del paciente de forma individualizada.

Artículo no encargado por el Comité Editorial y con revisión externa por pares.

Bibliografía

1 Martínez Ortiz de Zárate M, González del Castillo J, Julián-Jiménez A, Piñera Salmerón P, Llopis Roca F, Guardiola Tey JM, et al. Estudio INFURG-SEMES: epidemiología de las infecciones atendidas en los servicios de urgencias hospitalarios y evolución durante la última década. Emergencias. 2013;25:368-78.

2 Julián-Jiménez A, Supino M, López Tapia JD, Ulloa González C, Vargas Téllez LE, González del Castillo J, et al. Puntos clave y controversias sobre la sepsis en los servicios de urgencias: propuestas de mejora para Latinoamérica. Emergencias. 2019;31:123-35.

3 Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, Shackelford KA, Tsoi D, Kievlan DR, et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990-2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. Lancet. 2020;395:200-11.

4 Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. Intensive Care Med. 2021;47:1181-247.

5 Bauer M, Gerlach H, Vogelmann T, Preissing F, Stiefel J, Adam D. Mortality in sepsis and septic shock in Europe, North America and Australia between 2009 and 2019–results from a systematic review and meta-analysis. Crit Care. 2020;24:239.

6 Julián-Jiménez A, Gorordo-Delsol LA, Merinos-Sánchez G, Santillán-Santos DA, Rosas Romero FA, Sánchez Arreola D, et al. Declaración de Guadalajara: una visión constructiva desde el servicio de urgencias a partir de la Surviving Sepsis Campaign 2021. Emergencias. 2023;35:53-64.

7 Asner SA, Desgranges F, Schrijver IT, Calandra T. Impact of the timeliness of antibiotic therapy on the outcome of patients with sepsis and septic shock. J Infect. 2021;82:125-34.

8 Julián-Jiménez A, García DE, González Del Castillo J, López Tapia JD. De la guías internacionales "Campaña para sobrevivir a la sepsis 2021" a las guías para "Detectar, prevenir la progresión y atender a los pacientes con infección grave en urgencias" elaboradas por urgenciólogos. Emergencias. 2022;34:471-3.
9 Candel FJ, Borges Sá M, Belda S, Bou G, Del Pozo JL, Estrada O, et al. Current aspects in sepsis approach. Turning things around. Rev Esp Quimioter. 2018;31:298-315.
10 Julián-Jiménez A, Lorenzo Álvarez R, Gutiérrez Bueno V, Sánchez Trujillo M, García DE. Control precoz del foco de infección en los pacientes atendidos en el servicio de urgencias: una revisión sistemática. Rev Esp Quimioter. 2024;37:323-33.
11 Levy MM, Evans LE, Rhodes A. The Surviving Sepsis Campaign Bundle: 2018 update. Intensive Care Med. 2018;44:925-8.
12 Rubio-Díaz R, Julián-Jiménez A, González Del Castillo J, García-Lamberechts EJ, Huarte Sanz I, Navarro Bustos C, et al. Capacidad del lactato, procalcitonina y de los criterios definitorios de sepsis para predecir mortalidad a 30 días, bacteriemia o infección confirmada microbiológicamente en los pacientes atendidos por sospecha de infección en urgencias. Emergencias. 2022;34:181-9.
13 González-Castillo J, Candel FJ, Julián-Jiménez A. Antibióticos y el factor tiempo en la infección en urgencias. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2013;31:173-80.
14 Sherwin R, Winters ME, Vilke GM, Wardi G. Does early and appropriate antibiotic administration improve mortality in emergency department patients with severe sepsis or septic shock? J Emerg Med. 2017;53:588-95.
15 Martínez-de la Cruz P, Moreno-Núñez L, Álvarez-Atienza S, Sanz-Márquez S, Valverde-Canovas JF, Losa-García JE. Antibiotic discontinuation through an antibiotic treatment optimization program in emergency department patients with low suspicion of infection. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2023;41:423-5.
16 Klompas M, Calandra T, Singer M: Antibiotics for sepsis- finding the equilibrium. JAMA. 2018;320:1433-4.
17 Prescott HC, Iwashyna TJ: Improving sepsis treatment by embracing diagnostic uncertainty. Ann Am Thorac Soc. 2019;16:426-9.
18 Ferrer R, Artigas A, Suarez D, Palencia E, Levy MM, Arenzana A, et al. Effectiveness of treatments for severe sepsis: a prospective, multicenter, observational study. Am J Respir Crit Care Med. 2009;180:861-6.
19 Gaieski DF, Mikkelsen ME, Band RA, Pines JM, Massone R, Furia FF, et al. Impact of time to antibiotics on survival in patients with severe sepsis or septic shock in whom early goal directed therapy was initiated in the emergency department. Crit Care Med. 2010;38:1045-53.
20 Aguiló Mir S. Identificar al paciente frágil en un servicio de urgencias: un esfuerzo urgente y necesario. Emergencias. 2023;35:165-6.
21 Vilella AL, Seifert CF. Timing and appropriateness of initial antibiotic therapy in newly presenting septic patients. Am J Emerg Med. 2014;32:7-13.
22 Sterling SA, Miller WR, Pryor J, Puskarich MA, Jones AE. The impact of timing of antibiotics on outcomes in severe sepsis and septic shock: a systematic review and meta-analysis. Crit Care Med. 2015;43:1907-15.
23 Vattanavanit V, Buppodom T, Khwannimit B. Timing of antibiotic administration and lactate measurement in septic shock patients: a comparison between hospital wards and the emergency department. Infect Drug Resist. 2018;11:125-32.
24 Guarino M, Perna B, Cesaro AE, Maritati M, Spampinato MD, Contini C, et al. 2023 Update on sepsis and septic shock in adult patients: management in the emergency department. J Clin Med. 2023;12:3188.
25 Kamath S, Hammad Altaq H, Abdo T. Management of Sepsis and Septic Shock: What Have We Learned in the last two decades? Microorganisms. 2023;11:2231.
26 Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ. 2021;372:n71
27 Wells G, Shea B, O´Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonandomized studies in meta-analyses. (Consultado 31 Marzo 2024). Disponible en: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/andom.Asp
28 Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include andomized or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. BMJ. 2017;358:j4008.
29 Xantus G, Allen P, Norman S, Kanizsai P. Antibiotics administered within 1 hour to adult emergency department patients screened positive for sepsis: a systematic review. Eur J Emerg Med. 2020;27:260-7.
30 Jalili M, Barzegari H, Pourtabatabaei N, Honarmand AR, Boreiri M, Mehrvarz A, et al. Effect of door-to-antibiotic time on mortality of patients with sepsis in emergency department: a prospective cohort study. Acta Med Iran. 2013;51:454-60.
31 Wisdom A, Eaton V, Gordon D, Daniel S, Woodman R, Phillips C. INITIAT-E.D.: Impact of timing of INITIation of Antibiotic Therapy on mortality of patients presenting to an Emergency Department with sepsis. Emerg Med Australas. 2015;27:196-201.
32 de Groot B, Ansems A, Gerling DH, Rijpsma D, van Amstel P, Linzel D. The association between time to antibiotics and relevant clinical outcomes in emergency department patients with various stages of sepsis: a prospective multi-center study. Crit Care. 2015;19:194.
33 Liu VX, Fielding-Singh V, Greene JD, Baker JM, Iwashyna TJ, Bhattacharya J, et al. The timing of early antibiotics and hospital mortality in sepsis. Am J Respir Crit Care Med. 2017;196:856-63.
34 Peltan ID, Brown SM, Bledsoe JR, Sorensen J, Samore MH, Allen TL, et al. ED Door-to-antibiotic time and long-term mortality in sepsis. Chest. 2019;155:938-46.
35 Husabø G, Nilsen RM, Flaatten H, Solligård E, Frich JC, Bondevik GT, et al. Early diagnosis of sepsis in emergency departments, time to treatment, and association with mortality: An observational study. PloS One. 2020;15:e0227652.
36 Bisarya R, Song X, Salle J, Liu M, Patel A, Simpson SQ. Antibiotic timing and progression to septic shock among patients in the ED with suspected infection. Chest. 2022;161:112-20.
37 Lee CC, Chen PL, Huang YT, Ho CY, Hong MY, Hsieh CC, et al. Prognostic effects of delayed administration of antimicrobial therapy in older persons experiencing bacteremia with or without initial sepsis presentations. J Am Med Dir Assoc. 2022;23:73-80.
38 Umemura Y, Abe T, Ogura H, Fujishima S, Kushimoto S, Shiraishi A, et al. Hour-1 bundle adherence was associated with reduction of in-hospital mortality among patients with sepsis in Japan. PloS One. 2022;17:e0263936.
39 Townsend SR, Phillips GS, Duseja R, Tefera L, Cruikshank D, Dickerson R, et al. Effects of compliance with the early management bundle (SEP-1) on mortality changes among medicare beneficiaries with sepsis: A propensity score matched cohort study. Chest. 2022;161:392-406.
40 Burrell AR, McLaws ML, Fullick M, Sullivan RB, Sindhusake D. SEPSIS KILLS: early intervention saves lives. Med J Aust. 2016;204:73.
41 Tarabichi Y, Cheng A, Bar-Shain D, McCrate BM, Reese LH, Emerman C, et al. Improving timeliness of antibiotic administration using a provider and pharmacist facing sepsis early warning system in the emergency department setting: a randomized controlled quality improvement initiative. Crit Care Med. 2022;50:418-27.
42 Lynn JJ, Chen KF, Weng YM, Chiu TF. Risk factors associated with complications in patients with chemotherapy-induced febrile neutropenia in emergency department. Hematol Oncol. 2013;31:189-96.
43 Shah T, Sterk E, Rech MA. Emergency department sepsis screening tool decreases time to antibiotics in patients with sepsis. Am J Emerg Med. 2018;36:1745-8.
44 Ko BS, Ahn S, Lee YS, Kim WY, Lim KS, Lee JL. Impact of time to antibiotics on outcomes of chemotherapy-induced febrile neutropenia. Support Care Cancer. 2015;23:2799-804.
45 Henriksen DP, Laursen CB, Hallas J, Pedersen C, Lassen AT. Time to initial antibiotic administration, and short-term mortality among patients admitted with community-acquired severe infections with and without the presence of systemic inflammatory response syndrome: a follow-up study. Emerg Med J. 2015;32:846-53.
46 Hayden GE, Tuuri RE, Scott R, Losek JD, Blackshaw AM, Schoenling AJ, et al. Triage sepsis alert and sepsis protocol lower times to fluids and antibiotics in the ED. Am J Emerg Med. 2016;34:1-9.
47 Wallgren UM, Antonsson VE, Castrén MK, Kurland L. Longer time to antibiotics and higher mortality among septic patients with non-specific presentations—a cross sectional study of Emergency Department patients indicating that a screening tool may improve identification. Scand J Trauma Resusc Emerg Med. 2016;24:1.
48 Lee CC, Lee CH, Hong MY, Tang HJ, Ko WC. Timing of appropriate empirical antimicrobial administration and outcome of adults with community-onset bacteremia. Crit Care. 2017;21:119.
49 Lee CC, Yang CY, Su BA, Hsieh CC, Hong MY, Lee CH, et al. The hypotension period after initiation of appropriate antimicrobial administration is crucial for survival of bacteremia patients initially experiencing severe sepsis and septic shock. J Clin Med. 2020;9:2617.
50 Taylor SP, Karvetski CH, Templin MA, Taylor BT. Hospital Differences Drive Antibiotic Delays for Black Patients Compared With White Patients With Suspected Septic Shock. Crit Care Med. 2018;46:e126-e131.
51 Han X, Spicer A, Carey KA, Gilbert ER, Laiteerapong N, Shah NS, et al. Identifying High-Risk Subphenotypes and Associated Harms From Delayed Antibiotic Orders and Delivery. Crit Care Med. 2021;49:1694-705.
52 Althunayyan SM, Aljanoubi MA, Alghadeer SM, Alharthi MZ, Alotaibi RN, Mubarak AM, et al. The impact of emergency antibiotic administration time on patients with sepsis. Saudi Med J. 2021;42:1002-8.

53 Morneau K, Chisholm GB, Tverdek F, Bruno J, Toale KM. Timing to antibiotic therapy in septic oncologic patients presenting without hypotension. Support Care Cancer. 2017;25:3357-63.
54 Schinkel M, Paranjape K, Kundert J, Nannan Panday RS, Alam N, Nanayakkara PWB. Towards understanding the effective use of antibiotics for sepsis. Chest. 2021;160:1211-21.
55 Seymour CW, Gesten F, Prescott HC, Friedrich ME, Iwashyna TJ, Phillips GS, et al. Time to treatment and mortality during mandated emergency care for sepsis. N Engl J Med. 2017;376:2235-44.
56 Kotnarin R, Sirinawee P, Supasaovapak J. Impact of prehospital antibiotics on in-hospital mortality in emergency medical service patients with sepsis. Open Access Emerg Med. 2023;15:199-206.
57 Alam N, Oskam E, Stassen PM, Exter PV, van de Ven PM, Haak HR, et al; PHANTASi Trial Investigators and the ORCA (Onderzoeks Consortium Acute Geneeskunde) Research Consortium the Netherlands. Prehospital antibiotics in the ambulance for sepsis: a multicentre, open label, andomized trial. Lancet Respir Med. 2018;6:40-50.
58 Ascuntar J, Mendoza D, Jaimes F. Antimicrobials administration time in patients with suspected sepsis: is faster better? An analysis by propensity score. J Intens Care. 2020;8:28.
59 Peng MY, Wu YK, Yang MC, Lan CC, Yan HC, Shui HA, et al. Predictors of time to appropriate antibiotics for septic patients in intensive care units. Int J Clin Exp Med. 2018;11:8556-65.
60 Bloos F, Thomas-Rüddel D, Rüddel H, Engel C, Schwarzkopf D, Marshall JC, et al. Impact of compliance with infection management guidelines on outcome in patients with severe sepsis: a prospective observational multi-center study. Crit Care. 2014;18:R42.
61 Abe T, Kushimoto S, Tokuda Y, Phillips GS, Rhodes A, Sugiyama T, et al. Implementation of earlier antibiotic administration in patients with severe sepsis and septic shock in Japan: a descriptive analysis of a prospective observational study. Crit Care. 2019;23:360.
62 Suberviola Canas B, Jauregui R, Ballesteros MA, Leizaola O, Gonzalez-Castro A, Castellanos-Ortega A. Effects of antibiotic administration delay and inadequacy upon the survival of septic shock patients. Med Intensiva. 2015;39:459-66.
63 Yokota PK, Marra AR, Martino MD, Victor ES, Durão MS, Edmond MB, dos Santos OF. Impact of appropriate antimicrobial therapy for patients with severe sepsis and septic shock -a quality improvement study. PloS One. 2014;9:e104475.
64 Ferrer R, Martin-Loeches I, Phillips G, Osborn TM, Townsend S, Dellinger RP, et al. Empiric antibiotic treatment reduces mortality in severe sepsis and septic shock from the first hour: results from a guideline-based performance improvement program. Crit Care Med. 2014;42:1749-55.
65 Im Y, Kang D, Ko RE, Lee YJ, Lim SY, Park S, et al; Korean Sepsis Alliance (KSA) investigators. Time-to-antibiotics and clinical outcomes in patients with sepsis and septic shock: a prospective nationwide multicenter cohort study. Crit Care. 2022;26:19.
66 Peltan ID, Mitchell KH, Rudd KE, Mann BA, Carlbom DJ, Hough CL, et al. Physician variation in time to antimicrobial treatment for septic patients presenting to the emergency department. Crit Care Med. 2017;45:1011-8.
67 Joo YM, Chae MK, Hwang SY, Jin SC, Lee TR, Cha WC, et al. Impact of timely antibiotic administration on outcomes in patients with severe sepsis and septic shock in the emergency department. Clin Exp Emerg Med. 2014;1:35-40.
68 Kim RY, Ng AM, Persaud AK, Furmanek SP, Kothari YN, Price JD, et al. Antibiotic timing and outcomes in sepsis. Am J Med Sci. 2018;355:524-9.
69 Ko BS, Choi SH, Kang GH, Shin TG, Kim K, Jo YH, et al; Korean Shock Society (KoSS) Investigators. Time to antibiotics and the outcome of patients with septic shock: A propensity score analysis. Am J Med. 2020;133:485-491.e4.
70 Londoño J, Nino C, Archila A, Valencia M, Cárdenas D, Perdomo M, et al. Antibiotics has more impact on mortality than other early goal-directed therapy components in patients with sepsis: an instrumental variable analysis. J Crit Care. 2018;48:191-7.
71 Castaño P, Plaza M, Molina F, Hincapie C, Maya W, Catano J, et al. Antimicrobial agent prescription: a prospective cohort study in patients with sepsis and septic shock. Trop Med Int Health. 2019;24:175-84.
72 Puskarich MA, Trzeciak S, Shapiro NI, Arnold RC, Horton JM, Studnek JR, et al. Association between timing of antibiotic administration and mortality from septic shock in patients treated with a quantitative resuscitation protocol. Crit Care Med. 2011;39:2066-71.
73 Ryoo SM, Kim WY, Sohn CH, Seo DW, Koh JW, Oh BJ, et al. Prognostic value of timing of antibiotic administration in patients with septic shock treated with early quantitative resuscitation. Am J Med Sci. 2015;349:328-33.
74 Seok H, Song J, Jeon JH, Choi HK, Choi WS, Moon S, et al. Timing of antibiotics in septic patients: a prospective cohort study. Clin Microbiol Infect. 2020;26:1495-500.
75 Seymour CW, Kahn JM, Martin-Gill C, Callaway CW, Yealy DM, Scales D, et al. Delays from first medical contact to antibiotic administration for sepsis. Crit Care Med. 2017;45:759-65.
76 Tan IRP, Mendoza MT. Early antibiotic therapy (EAT) decreases in-hospital mortality of patients with sepsis at the emergency department. Phillippine J Intern Med. 2019;57:87-92.
77 Lueangarun S, Leelarasamee A. Impact of inappropriate empiric antimicrobial therapy on mortality of septic patients with bacteremia: a retrospective study. Interdiscip Perspect Infect Dis. 2012;2012:765205.
78 Nygard ST, Langeland N, Flaatten HK, Fanebust R, Haugen O, Aetiology SS. Antimicrobial therapy and outcome of patients with community acquired severe sepsis: a prospective study in a Norwegian university hospital. BMC Infect Dis. 2014;14:121.
79 Pruinelli L, Westra BL, Yadav P, Hoff A, Steinbach M, Kumar V, et al. Delay within the 3 h surviving sepsis campaign guideline on mortality for patients with severe sepsis and septic shock. Crit Care Med. 2018;46:500-5.
80 Zhang D, Micek ST, Kollef MH. Time to appropriate antibiotic therapy is an independent determinant of postinfection ICU and hospital lengths of stay in patients with sepsis. Crit Care Med. 2015;43:2133-40.
81 Sieswerda E, Bax HI, Hoogerwerf JJ, de Boer MGJ, Boermeester M, Bonten MJM, et al. The 2021 Dutch Working Party on Antibiotic Policy (SWAB) guidelines for empirical antibacterial therapy of sepsis in adults. BMC Infect Dis. 2022;22:687.
82 Egi M, Ogura H, Yatabe T, Atagi K, Inoue S, Iba T, et al. The Japanese Clinical Practice Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2020 (J-SSCG 2020). J Intensive Care. 2021;9:53.
83 Suspected sepsis: recognition, diagnosis and early management. NICE guideline [NG51] Published: 13 July 2016 Last updated: 19 March 2024. (Consultado 21 mayo 2024). Disponible en: www.nice.org.uk/guidance/ng51
84 Julián-Jiménez A, García de Guadiana-Romualdo L, Merinos-Sánchez G, Eduardo García D. Precisión diagnóstica de la procalcitonina para la infección bacteriana en el servicio de urgencias: una revisión sistemática. Rev Clin Esp. 2024;224:400-16.